



DOI: 10.26898/0370-8799-2018-5-3

УДК 575.167

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИЙ, ПОДАВЛЯЮЩЕЙ СИНТЕЗ ФЕНАЗИНОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

¹Донченко А.С., ²Фоменко В.В., ²Васильев В.Г., ^{1,3}Афонюшкин В.Н.,

¹Донченко Н.А., ³Козлова Ю.Н., ¹Коптев В.Ю.

¹Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук
Новосибирская область, р.п. Краснообск, Россия

²Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

Новосибирск, Россия

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук
Новосибирск, Россия

Для цитирования: Донченко А.С., Фоменко В.В., Васильев В.Г., Афонюшкин В.Н., Донченко Н.А., Козлова Ю.Н., Коптев В.Ю. Изучение антагонистической активности бактерий, подавляющей синтез феназинов *Pseudomonas aeruginosa* // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2018. Т. 48. № 5. С. 23–29. DOI: 10.26898/0370-8799-2018-5-3

For citation: Donchenko A.S., Fomenko V.V., Vasiliev V.G., Afonyushkin V.N., Donchenko N.A., Kozlova Yu.N., Koptev V.Yu. Izuchenie antagonistscheskoi aktivnosti bakterii, podavlyayushchei sintez fenazinov *Pseudomonas aeruginosa* [The study of the antagonistic activity of bacteria suppressing the synthesis of phenazines *Pseudomonas aeruginosa*]. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki* [Siberian Herald of Agricultural Science], 2018, vol. 48, no. 5, pp. 23–29. DOI: 10.26898/0370-8799-2018-5-3

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Цель исследования – поиск микроорганизмов, способных подавлять реакции чувства кворума, связанных с продукцией феназинов (пиоцианина). Образование пиоцианина, относящегося к оксифеназинам, является одним из индикаторов реакции чувства кворума. Для поиска антагонистически активных штаммов бактерий проводили сокультивирование микроорганизмов с культурами синегнойной палочки и определяли подавление продукции оксифеназинов. Для поиска штаммов, подавляющих продукцию пиоцианина, использовали 14 культур бактерий родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*,

THE STUDY OF THE ANTAGONISTIC ACTIVITY OF BACTERIA SUPPRESSING THE SYNTHESIS OF PHENAZINES *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

¹Donchenko A.S., ²Fomenko V.V.,

²Vasiliev V.G., ^{1,3}Afonyushkin V.N.,

¹Donchenko N.A., ³Kozlova Yu.N.,

¹Koptev V.Yu.

¹Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences
Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia

²Novosibirsk Institute of Organic Chemistry
named after N.N. Vorozhtsov

Novosibirsk, Russia

³Institute of Chemical Biology and Fundamental
Medicine of the Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences

Novosibirsk, Russia

The purpose of the study was the search for microorganisms capable of suppressing quorum feelings associated with the production of phenazines (pyocyanin). The formation of pyocyanine, related to oxyphenazines, is one of the indicators of the quorum-sensing reaction. In order to search for antagonistically active bacterial strains, the microorganisms were co-cultured with the cultures of *Pseudomonas aeruginosa* wherein the suppression of oxyphenazine production was determined.

Enterobacter, *Staphylococcus*, *Microbacterium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Lactobacillus*, *Weisella*. Пиоцианин последовательно экстрагировали хлороформом и 0,2М соляной кислоты, затем его содержание определяли спектрофотометрически при длине волны 520 нм. Обнаружено несколько культур бактерий, характеризующихся способностью подавлять продукцию оксифеназина в тестах по сокультивированию с синегнойной палочкой. Выявленные микроорганизмы относились к микроорганизмам родов *Acinetobacter* и *Pseudomonas*, *Lactobacillus* и *Weisella*. Критерий Краскела – Уоллиса - $H(5, N = 21) = 11,86902$ статистически значим ($p = 0,0366$). Распределение культур по ингибированию продукции оксифеназинов в опытах по сокультивированию с *Pseudomonas aeruginosa* не было биномиальным, что предполагает неслучайный характер распределения культур по результатам сокультивирования. Уровни ингибирования продукции феназинов для различных таксонов бактерий в тестах по сокультивированию статистически значимо отличались друг от друга. Наибольшая сумма рангов относится к группе *Lactobacillus* spp., и данный таксон в наибольшей степени влияет на содержание феназинов. Снижение концентрации конечного продукта (пиоцианина), синтез которого инициируется бутанолгомосеринлактоном, может быть связан с механизмами кворум-квенчинга и механизмами антагонистической активности микроорганизмов, влияющих на продукцию упомянутых выше метаболитов *P. aeruginosa*.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, хроматомасспектрометрия, пиоцианин, бутанолгомосеринлактон

ВВЕДЕНИЕ

Синегнойная палочка (*P. aeruginosa*) является причиной раневых инфекций, фиброзного цистита [1], фиброзной хронической пневмонии у людей и животных с признаками иммунодефицита. Наибольшая проблема, обуславливающая сложность терапии хронических инфекций, ассоциированных с *P. aeruginosa*, – образование данной бактерией биопленок [2] и активизация механизмов устойчивости к антибиотикам [3]. Синтез факторов патогенности (эластаза, гемолизина, пиоцианин, биопленки и др.) регулируется с использованием механизмов чувства кворума [4–9]. В частнос-

We used 14 cultures of bacteria from the genera *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Microbacterium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Lactobacillus*, *Weisella* to find strains suppressing the production of pyocyanin. Piocanin was successively extracted with chloroform and 0.2 M hydrochloric acid, after which its content was determined spectrophotometrically at a wavelength of 520 nm. Several bacterial cultures characterized by the ability to inhibit the production of oxyphenazine in co-cultivation tests with *Pseudomonas aeruginosa* were found. The identified microorganisms belonged to the microorganisms of the genera *Acinetobacter* and *Pseudomonas*, *Lactobacillus* and *Weisella*. The Kruskal-Wallis criterion - $H(5, N = 21) = 11.86902$ is statistically significant ($p = 0.0366$). The distribution of cultures in the inhibition of the production of oxyphenazines in the experiments on co-cultivation with *Pseudomonas aeruginosa* was not binomial, which implies the non-random nature of the distribution of cultures according to the results of co-cultivation. Thus, the levels of inhibition of the production of phenazines for different taxa of bacteria in the co-cultivation tests were statistically significantly different from each other. The largest sum of ranks belongs to the group *Lactobacillus* spp. and this taxon has the greatest effect on the content of phenazines. The decrease in the concentration of the final product (pyocyanin), the synthesis of which is initiated by butanol-homoserine lactone, can be associated with the mechanisms of quorum-quenching, and the mechanisms of antagonistic activity of microorganisms that affect the production of the aforementioned metabolites of *P. aeruginosa*.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, chromato-mass spectrometry, pyocyanin, butanol-homoserine lactone

ти, QS регуляция *P. aeruginosa* осуществляется с участием четырех молекул N-(3-oxododecanoyl)-homoserine lactone (OdDHL) [10], N-butyrylhomoserine lactone (BHL) [11], 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone (PQS) [12], 2-(2-hydroxyphenyl)-thiazole-4-carbaldehyde (IQS) [13]. Образование пиоцианина (представителя феназинов) регулируется ацилгомосеринлактонами. С одной стороны, его следует рассматривать как антибактериальный агент, с другой – подавление реакций чувства кворума в процессе конкуренции бактерий может быть эволюционно выгодным именно в части подавления продукции пиоцианина. Таким образом, можно ожидать наличие сложных механизмов конку-

ренции QS систем разных видов бактерий. Выявление микроорганизмов, способных модифицировать QS реакции *P. aeruginosa*, может иметь существенное медицинское значение в качестве средства подавления таких факторов патогенности *P. aeruginosa*, как образование биопленок, продукции пиоцианина, эластазы и т.д.

Цель исследования – поиск микроорганизмов, способных подавлять реакции чувствительности, которые связаны с продукцией феназинов, ингибируя синтез факторов патогенности *P. aeruginosa*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Микробиологические исследования проводили на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН). Для исследований использовали культуры и изоляты микроорганизмов, депонированные в коллекции микроорганизмов лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Культивирование микроорганизмов проводили на Эугоник агаре и триптиказо-соевом бульоне.

Для выявления штаммов бактерий, подавляющих продукцию феназинов (в том числе пиоцианина), культуру *P. aeruginosa* штамма 668 выращивали до стационарной фазы, сопровождающейся накоплением пиоцианина в объеме 1000 мл. Клетки осаждали центрифугированием, отмывали физиологическим раствором, ресуспендировали в 100 мл триптиказо-соевого бульона и вносили в пробирки с 5 мл суточных культур тестируемых бактерий других видов в количестве 1 мл (в концентрации большей, чем была с момента начала синтеза пиоцианина). Также ставили отрицательные контроли с тестируемыми культурами.

Культуры инкубировали в течение суток, затем отбирали образцы для определения продукции пиоцианина. Пиоцианин последовательно экстрагировали хлороформом и 0,2М HCl, после чего его содержание определяли спектрофотометрически при длине волны 520 нм [14]. Все тесты проводили в трех повторностях.

Данные обрабатывали методом непараметрической статистики, статистическую значимость различий оценивали по методу Манна – Уитни. Анализ вариаций оценивали по Краскелу – Уоллису.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для поиска культур, ингибирующих продукцию пиоцианина *P. aeruginosa*, выбрано три штамма (№ 668, 669, 671) из коллекции лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН, стабильно продуцирующих пиоцианин. Для поиска штаммов, подавляющих продукцию пиоцианина, использовали 14 культур бактерий родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Microbacterium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Lactobacillus*, *Weisella*.

Распределение культур по ингибированию продукции оксифеназинов в опытах по сокультивированию с *P. aeruginosa* не было биномиальным (см. рис. 1), что предполагает неслучайный характер распределения культур по результатам сокультивирования.

Наибольшей ингибирующей активностью обладали все культуры рода *Lactobacillus* и *Weisella*. Большая часть микроорганизмов (родов *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*)

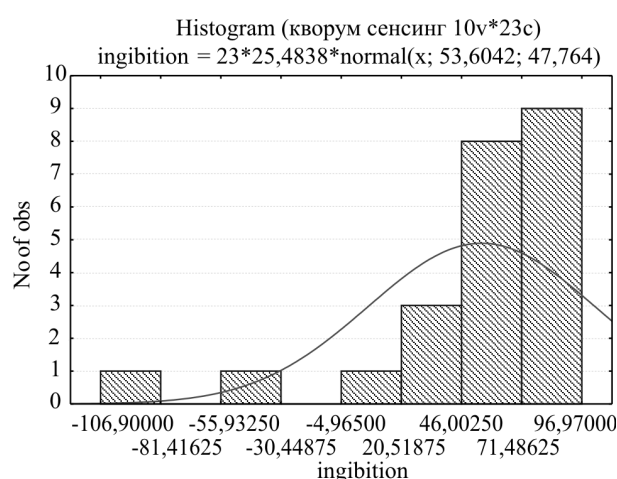


Рис. 1. Распределение культур микроорганизмов по ингибированию продукции феназинов при сокультивировании с *P. aeruginosa*

Fig. 1. Distribution of microorganism cultures in the inhibition of the production of phenazines in co-cultivation with *P. aeruginosa*

подавляла продукцию оксифеназинов в тестах по сокультивированию в меньшей степени (см. табл.1, 2). В культурах *Serratia* spp. В 10.2 содержание оксифеназинов не отличалось от содержания данного пигмента в монокультурах *P. aeruginosa*. Вариабельность полученных значений была довольно высокой. Статистически значимо различалось только содержание оксифеназинов в тестах по сокультивированию культур *P. aeruginosa* с лактобактериями и вейселлами ($p < 0.05$).

Ингибирующая активность микроорганизмов семейства Lactobacillaceae варьировала от 93,379 до 96,97% (см. табл. 2).

Критерий Краскела – Уоллиса – Н (5, N = 21) = 11,87 статистически значим ($p = 0,0366$). Таким образом, уровни ингибирования продукции феназинов для различных таксонов бактерий в тестах по сокультивированию статистически значимо отличаются друг от друга. Наибольшая сумма рангов относится к группе *Lactobacillus* spp., и

данный таксон в наибольшей степени влияет на содержание феназинов, наименьшая сумма рангов наблюдается для *Serratia* spp. (см. рис. 2).

Использование разных штаммов *P. aeruginosa* обеспечивало получение сходных, статистически не различающихся результатов по ингибированию продукции оксифеназинов *P. aeruginosa*, но повышало уровень дисперсии. Наибольший уровень ингибирования и наибольшую однородность тестов по выявлению ингибирования продукции феназинов наблюдали при использовании штамма *P. aeruginosa* 668.

Следует отметить факт тотального подавления синтеза пиоцианина лактобактериями. В зарубежной литературе [15] встречаются данные о том, что синтез пиоцианина в культуре *P. aeruginosa* осуществляется в ответ на достижение пороговой концентрации медиаторов кворум-сенсинга (AI-1). К таким молекулам относится N-бутаноил-гомосеринлактон (см. рис. 1).

Табл. 1. Активность продукции оксифеназинов *P. aeruginosa* в тестах по сокультивированию
Table 1. Activity of production of oxyphenazines in the experiments on co-cultivation with *P. aeruginosa*

Таксономическая принадлежность	Номер штамма	n	Oxyphenazine, OD 520				
			Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Ошибка средней	Доверительный интервал -95%	Доверительный интервал +95%
<i>Lactobacillus + Weisella</i>	L	5	0,010**	0,0009	0,0004	0,0094	0,0117
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Sah D 13.3	3	0,1303	0,0946	0,0546	-0,104	0,3652
<i>Staphylococcus cohnii</i>	H 21.2	3	0,106	0,055	0,031	-0,03	0,243
<i>Pseudomonas oryzae</i>	Sah D 16.3	3	0,1033	0,068	0,039	-0,065	0,272
<i>Enterobacter oryza</i>	Sah D 17.2	3	0,105	0,063	0,036	-0,053	0,263
<i>Serratia</i> spp.	B 10.2	3	0,2046	0,138	0,0798	-0,139	0,5468
<i>P. aeruginosa</i>	P	3	0,269	0,132	0,076	-0,06	0,597

** $p < 0.01$.

Табл. 2. Ингибирование продукции феназинов *P. aeruginosa* в присутствии тестируемых штаммов, %
Table 2. Inhibition of the production of phenazines by *P. aeruginosa* in the presence of the tested strains, %

Таксономическая принадлежность	Номер штамма	n	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Ошибка средней	Доверительный интервал -95%	Доверительный интервал +95%
<i>Lactobacillus + Weisella</i>	L	5	93,6154	3,06232	1,36951	89,813	97,4178
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Sah D 13.3	3	51,6073	20,95957	12,10102	-0,459	103,6738
<i>Staphylococcus cohnii</i>	H 21.2	3	55,5993	19,36109	11,17813	7,504	103,6950
<i>Pseudomonas oryzae</i>	Sah D 16.3	3	59,8317	16,04654	9,26448	19,970	99,6935
<i>Enterobacter oryza</i>	Sah D 17.2	3	60,3943	12,51503	7,22556	29,305	91,4834
<i>Serratia</i> spp.	B 10.2	3	-4,5945	96,39919	55,65610	-244,063	234,8743

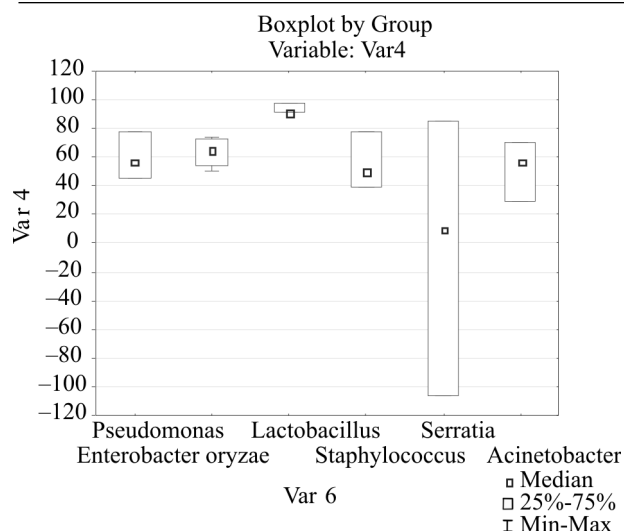


Рис. 2. Сравнение медиан ингибирования уровней ингибирования феназинов продуцируемых *P. aeruginosa* для разных таксономических групп микроорганизмов
Fig. 2. Comparison of the inhibition medians of phenazine level of inhibition produced by *P. aeruginosa* for different taxonomic groups

Первичный скрининг культур бактерий по их способности к подавлению продукции пиоцианина тест-штаммами *Pseudomonas aeruginosa* позволяет сузить круг поиска для дальнейшего хроматомасспектрометрического анализа снижения количества бутаноилгомосеринлактона (BHL). С другой стороны, предложенный методический подход следует считать удобным тестом для интегральной оценки антагонистической активности микроорганизмов в отношении *P. aeruginosa*, так как в тестах по сокультивированию может быть затруднительным разделение бактерий разных видов при подсчете числа КОЕ. Использование ПЦР в режиме реального времени не позволяет оценить жизнеспособность клеток. Количество оксифеназинов в культуральной жидкости будет зависеть как от интенсивности реакций кворум-сенсинга *P. aeruginosa* (что коррелирует с патогенностью данного вида бактерий), так и от интенсивности роста культуры *P. aeruginosa*.

Снижение концентрации конечного продукта (пиоцианина), синтез которого инициируется бутаноилгомосеринлактоном [16], может быть объяснен как механизма-

ми кворум-квенчинга, так и любыми другими механизмами антагонистической активности микроорганизмов, влияющих на продукцию упомянутых выше метаболитов *P. aeruginosa*.

Следует отметить, что бутаноилгомосеринлактон – одна из ключевых молекул, участвующих в системной регуляции кворум-сенсинга, в частности активация rhl QS системы (RhlR-BHL) может являться следствием активации остальных трех QS систем (LasR-OdDhl, PqsR-PQS, IqsR-IQS) как за счет достижения пороговой концентрации бактериальных клеток, так и под влиянием стрессовых воздействий [13, 17–19]. Можно утверждать, что BHL центральное неспецифическое звено QS регуляции и именно по этой причине эту молекулу можно рассматривать в качестве универсального индикатора активации QS реакций *Pseudomonas aeruginosa*. Соответственно и подавление QS реакций *P. aeruginosa*, обусловленных BHL, с помощью пробиотических бактерий имеет больше перспектив ввиду универсальности BHL.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сокультивировании *P. aeruginosa* с рядом штаммов микроорганизмов родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Microbacterium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Lactobacillus*, *Weissella* статистически значимое подавление продукции феназинов (пиоцианина) наблюдали в присутствии бактерий родов *Lactobacillus*, *Weissella* ($p < 0.01$).

REFERENCES

1. Lyczak J.B., Cannon C.L., Pier G.B. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002, no. 15, pp. 1059–1067.
2. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, vol. 284: pp. 1318–1322.
3. Chernish R.N., Aaron S.D. Approach to resistant gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Current*

- Opinion in Pulmonary Medicine*, 2003, no. 9, pp. 509–515.
4. Whiteley M., Lee K.M., Greenberg E.P. Identification of genes controlled by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1999, vol. 96, pp. 13904–13909.
5. Passador L., Cook J.M., Gambello M.J., Rust L., Iglewski B.H. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes requires cell-to-cell communication *Science*, 1993, vol. 260, pp. 1127–1130.
6. Pearson J.P., Feldman M., Iglewski B.H., Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection *Infection and Immunity*, 2000, vol. 68, pp. 4331–4334.
7. de Kievit T.R., Iglewski B.H. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships *Infection and Immunity*, 2000, vol. 68, pp. 4839–4849.
8. Miller M.B., Bassler B.L. Quorum sensing in bacteria *Annual Review of Microbiology*, 2001, vol. 55, pp. 165–199 p.
9. Gray K.M., Passador L., Iglewski B.H., Greenberg E.P. Interchangeability and specificity of components from the quorum-sensing regulatory systems of *Vibrio fischeri* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 1994, vol. 176(10), pp. 3076–3080.
10. Pearson J.P., Gray K.M., Passador L., Tucker K.D., Eberhard A., Iglewski B.H., Greenberg E.P. Structure of the autoinducer required for expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1994, vol. 91, pp. 197–201.
11. Pearson J.P., Passador L., Iglewski B.H., Greenberg E.P. A second N-acylhomoserine lactone signal produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, vol. 92, pp. 1490–1494.
12. Cornforth J.W., James A.T. Structure of a naturally occurring antagonist of dihydrostreptomycin. *The Biochemical Journal*, 1956, vol. 63, pp. 124–130.
13. Lee J., Wu J., Deng Y., Wang J., Wang C., Wang J. et al. A cell-cell communication signal integrates quorum sensing and stress response. *Nature Chemical Biology*, 2013, 9, pp. 339–343. DOI:10.1038/nchembio.1225.
14. Essar D.W., Eberly L., Hadero A., Crawford I.P. Identification and Characterization of genes for second anthranilate synthase in *Pseudomonas aeruginosa*: interchangeability of the two anthranilate synthases and evolutionary implications. *Journal of bacteriology*, 1990, vol. 172(2), pp. 884–900.
15. Whitehead N.A., Barnard A.M.L., Slater H., Simpson N.J.L., Salmond G.P.C. Quorum-sensing in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 2001, vol. 25, pp. 365–404. DOI:10.1111/j.1574-6976.2001.tb00583.x.
16. Brint J.M., Ohman D.E. Synthesis of multiple exoproducts in *Pseudomonas aeruginosa* is under the control of RhlR-RhlI, another set of regulators in strain PAO1 with homology to the autoinducer-responsive LuxR-LuxI family. *Journal of Bacteriology*, 1995, vol. 177, pp. 7155–7163.
17. Kiratisin P., Tucker K.D., Passador L. LasR, a transcriptional activator of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes, functions as a multimer. *Journal of Bacteriology*, 2002, vol. 184, pp. 4912–4919. DOI: 10.1128/JB.184.17.4912-4919.2002.
18. Ventre I., Ledgham F., Prima V., Lazdunski A., Foglino M., Sturgis J.N. Dimerization of the quorum sensing regulator RhlR: development of a method using EGFP fluorescence anisotropy. *Molecular Microbiology*, 2003, vol. 48, pp. 187–198. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03422.x.
19. McKnight S.L., Iglewski B.H., Pesci E.C. The *Pseudomonas* quinolone signal regulates rhl quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 2000, vol. 182, pp. 2702–2708. DOI: 10.1128/JB.182.10.2702-2708.2000.

Информация об авторах

Донченко А.С., академик Российской академии наук, научный руководитель Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий Российской академии наук; e-mail: asdon@ngs.ru

Фоменко В.В., кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук; e-mail: vladislav@ngs.ru

Васильев В.Г., кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук; e-mail: vladislav@ngs.ru

Афонюшкин В.Н., кандидат биологических наук, заведующий сектором молекулярной биологии Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий Российской академии наук; e-mail: lisocim@mail.ru

✉ **Донченко Н.А.**, доктор ветеринарных наук, заместитель директора по научной работе Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий Российской академии наук **адрес для переписки:** Россия, 630501, Новосибирская область, р.п. Краснообск; СФНЦА РАН, а/я 463; e-mail: tbc2009@yandex.ru

Козлова Ю.Н., кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; e-mail: ulona@ngs.ru

Коптев В.Ю., кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории болезней молодняка сельскохозяйственных животных Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий Российской академии наук; e-mail: kastrolog@mail.ru

Финансовая поддержка:

Данная работа была частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) Проект 18-016-00045А.

Author information

Donchenko A.S., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences; e-mail: asdon@ngs.ru

Fomenko V.V., Candidate of Science in Chemistry, Senior Researcher of the Laboratory of Wood Chemistry and Natural Biologically Active Compounds, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: vladislav@ngs.ru

Vasilyev V.G., Candidate of Science in Chemistry, Senior Researcher of the Laboratory of Wood Chemistry and Natural Biologically Active Compounds, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: vladislav@ngs.ru

Afonyushkin V.N., Candidate of Science in Biology, Sector Head of Molecular Biology of the Siberian Federal Research Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences; e-mail: lisocim@mail.ru

✉ **Donchenko N.A.**, Doctor of Science in Veterinary Medicine, Head of the Veterinary Department of the Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences **address:** PO Box 463, SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russia; e-mail: tbc2009@yandex.ru

Kozlova J.N., Candidate of Science in Biology, Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ulona@ngs.ru

Koptev V.Y., Candidate of Science in Veterinary Medicine., Senior Researcher, Laboratory of Diseases of Young Farm Animals of the Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences; e-mail: kastrolog@mail.ru

Дата поступления статьи 10.07.2018
Received by the editors 10.07.2018